In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful



Copyright disclaimer

"La faculté" is a website that collects copyrights-free medical documents for non-lucratif use. Some articles are subject to the author's copyrights.

Our team does not own copyrights for some content we publish.

"La faculté" team tries to get a permission to publish any content; however, we are not able to contact all the authors.

If you are the author or copyrights owner of any kind of content on our website, please contact us on: facadm16@gmail.com

All users must know that "La faculté" team cannot be responsible anyway of any violation of the authors' copyrights.

Any lucrative use without permission of the copyrights' owner may expose the user to legal follow-up.

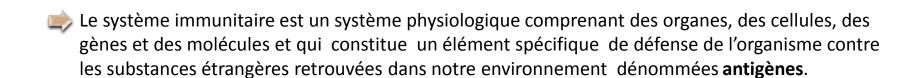




LES ANTIGENES

Pr M.C.ABBADI

I- INTRODUCTION



Il a deux fonctions essentielles :

- Reconnaître et adopter les substances du soi très tôt durant l'ontogénie,
- Réagir, neutraliser et éliminer les substances étrangères en général et les agents infectieux en particulier.

II- DÉFINITION DES ANTIGENES



Définition historique :

Toute substance étrangère qui, introduite dans un organisme animal induit la production d'anticorps capables de s'unir spécifiquement avec cette substance.



Définition restrictive ne tenant pas compte des phénomènes d'immunité à médiation cellulaire.



Définition actuelle :

Toute substance d'origine exogène (par rapport l'hôte), capable :

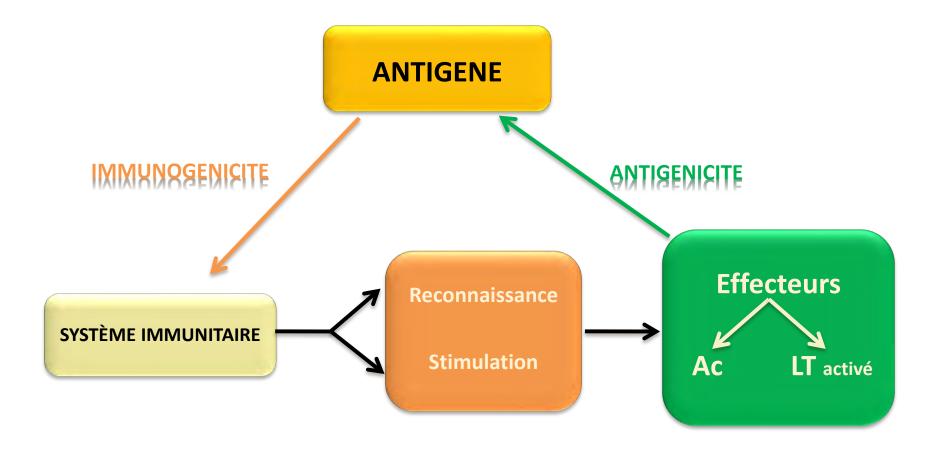
- de stimuler le système immunitaire en déclenchant une réponse immunitaire aboutissant à la synthèse d'effecteurs humoraux et cellulaires spécifiques.

III- PROPRIÉTÉS DES ANTIGÈNES

- **DEUX PROPRIÉTÉS ESSENTIELLES** basées sur des liaisons chimiques fortes et stables entre les structures de reconnaissance des effecteurs (zônes hyper-variables des immunoglobulines et TCR) et des régions complémentaires des molécules d'antigènes ou déterminants :
 - ➤ L'IMMUNOGÉNICITÉ → capacité de stimuler le système immunitaire pour le développement d'une réponse immune efficace.
 - ➤ L'ANTIGÉNICITÉ → spécificité de l'antigène pour les effecteurs correspondants avec pour conséquence la liaison par complémentarité avec les structures effectrices :
 - Immunoglobulines,
 - TCR (récepteurs des lymphocytes T).

Un antigène ne peut donc être considéré comme tel que s'il satisfait à ces deux conditions.

III- PROPRIÉTÉS DES ANTIGÈNES



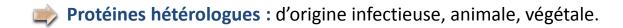
IV- LES DIFFÉRENTS TYPES D'ANTIGÈNES

On peut distinguer les antigènes :

- Selon qu'ils soient immunogènes ou non ;
- Selon le contrôle de la réponse immune ;
- Selon leur origine.

IV.1- Selon leur immunogénicité

a- Antigènes immunogéniques



Protéines allogéniques :

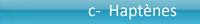
- Protéines d'histocompatibilité (leucocytes, tissus)
- Molécules des groupes sanguins (hématies).

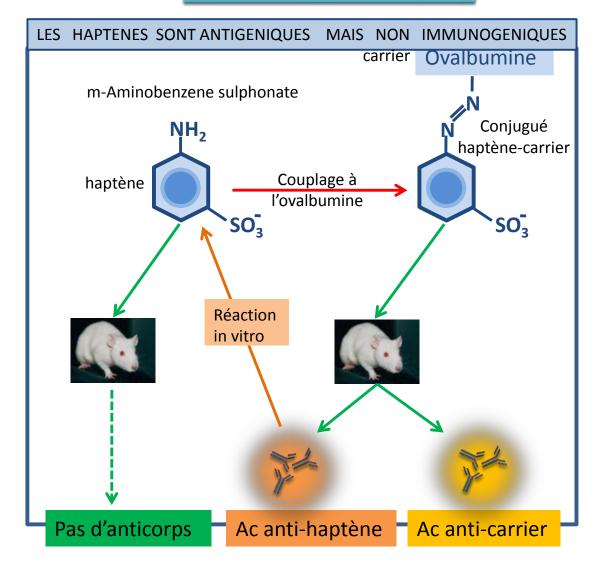
IV.1- Selon leur immunogénicité

b- Antigènes non immunogéniques

- Substances du soi : La tolérance aux substances du soi peut être dûe à :
 - l'absence de contact ave le système immunitaire, comme c'est le cas pour les antigènes séquestrés;
 - l'élimination des clones auto-réactifs de forte affinité;
 - la non activation des clones auto-réactifs de faible affinité;
 - une concentration trop élevée de la substance autologue (albumine).
- Substances syngéniques (jumeaux homozygotes): par identité structurale.
- Haptènes: il s'agit de substances de très faible PM de structure chimique très simple qui sont non immunogéniques mais antigéniques.
 - Un haptène fixé spontanément ou artificiellement sur une protéine libre ou sur une protéine cellulaire agit comme un nouvel épitope et induit une réponse immune en anticorps.
 - Les protéines fixant un haptène et le transformant en un épitope capable d'activer des lymphocytes sont appelés « carriers ».

IV.1- Selon leur immunogénicité





IV.2- Selon le contrôle de la réponse immune

a- Ag T dépendants et T dépendants

Ag Thymo- dépendants ou T dépendants :

- Engendrent une réponse T dépendante résultant d'une reconnaissance de l'antigène par les cellules T et les cellules B.
- Représentent la majorité des Ag auxquels peut se trouver confronté le système immunitaire : protéines hétérologues, allo-antigènes de transplantation.

Ag Thymo- indépendants ou T indépendants :

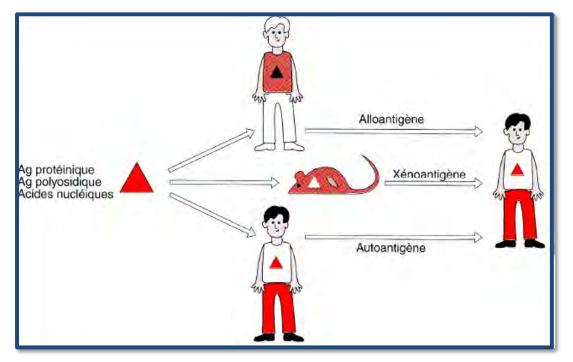
- Engendrent une réponse T indépendante car ils sont capables d'induire une réponse anticorps chez des souris athymiques (souris nudes).
- Comprennent deux types :
 - Les Ag T indépendants de type | : → puissants activateurs de lymphocytes B, (mitogènes) entrainant leur activation polyclonale à forte dose.

 Exemples : LPS bactériens; Flagelline polymérisée; Polyvinylpyrolidone.
 - Les Ag T indépendants de type II: → polymères constitués de déterminants antigéniques répétitifs dépourvus d'activité mitogène pour les cellules B. Exemples: Polysaccharides solubles (PSS III du pneumocoque); Dextrane; Levane; Polymères synthétiques de D acides aminés.

IV.3- Selon l'origine

4 types d'Antigènes :

- Antigènes hétérologues (xéno-antigènes) → proviennent d'une espèce différente.
- **Antigènes syngéniques (iso-antigènes)** → possédés par tous les individus d'une même espèce.
- Allo-Antigènes → permettent de différencier des groupes homogènes d'individus à l'intérieur d'une même espèce.
- Auto-Antigènes → proviennent de l'organisme même de l'individu.



V- CARACTÉRISTIQUES ESSENTIELLES D'UN ANTIGÈNE

V.1- L' immunogénicité

L'immunogénicité d'une substance est conditionnée par deux types de facteurs :

- Facteurs tenant à l'antigène lui-même ;
- Facteurs liés à l'hôte.

a- Masse moléculaire

Le pouvoir immunogénique est, en général, d'autant plus fort que la masse moléculaire est plus élevée. La plupart des antigènes ont un PM supérieur à 10.000.

il existe des exceptions comme, par exemple :

- Certaines hormones polypeptidiques, tels que la parathormone (PM = 8500) ou le glucagon (PM = 3500) sont immunogéniques.
- L'hémoglobine (PM = 46000) par contre, n'est pas immunogénique.
- L'angiotensine (PM = 1030) peut être immunogénique alors que des polymères synthétiques de haut PM (polylysines, polyalanines) ne le sont pas.

b- Nature chimique

b.1- Les protéines

Les protéines constituent les meilleurs antigènes et représentent l'immense majorité des antigènes. Mais, à PM égal, leur pouvoir immunogénique peut varier :



Avec la complexité de leur structure :

Les quatre niveaux d'organisation des protéines (1^{aire}, 2^{aire}, 3^{aire}et 4^{aire}) contribuent à leur immunogénicité : Le pouvoir immunogène est conditionné en partie par la structure primaire. Par contre, on peut aisément le modifier en dénaturant les structures secondaires et tertiaires.



Avec la richesse en acides aminés aromatiques :

La gélatine, par exemple, qui ne contient que 0.5% de tyrosine est faiblement antigénique. Elle devient un bon antigène si on lui incorpore artificiellement 2% de tyrosine.

b- Nature chimique

b.2- Les Glucides

Seuls certains polyosides, notamment les polysaccharides bactériens, sont des antigènes complets et seulement pour certaines espèces. Néanmoins, ils n'induisent jamais de réponse cellulaire.

b.3- Les Lipides

Ils ne peuvent jouer qu'un rôle d'haptènes (stérols, hormones stéroïdes, cardiolipide). Par contre les lipoprotéines et certains lipopolysacharides peuvent être antigéniques.

b.4- Les Acides nucléiques

Les acides nucléiques se comportent habituellement comme des haptènes.

c- Facteur quantitatif



Pour entreprendre une immunisation dans de bonnes conditions, il est essentiel d'utiliser l'antigène à une dose optimale. Si l'on injecte à un lapin une substance fortement immunogénique (BSA par exemple), on peut obtenir des résultats très différents selon la dose d'albumine utilisée :



Quantités trop faibles d'antigène → pas de réponse immunitaire (l'Ag peut même induire un état de tolérance).



Grandes quantités d'antigène → blocage du système immunitaire : induction d'un état de paralysie immunitaire.

d- Utilisation d'adjuvants



Les adjuvants → substances capables d'augmenter l'immunogénicité d'un antigène sans intervenir sur sa spécificité. Il existe trois catégories d'adjuvants :

- Adjuvants minéraux : l'hydroxyde d'alumine ou le phosphate de calcium.
- Adjuvants huileux: utilisables uniquement en expérimentation animale. Le plus utilisé est l'adjuvant incomplet de FREUND (mélange d'huile minérale et d'un émulsifiant).
- > Adjuvants bactériens : comme les endotoxines bactériennes.



Chez l'Homme, les adjuvants minéraux et les endotoxines bactériennes sont utilisés au cours des vaccinations en vue d'optimiser la réponse immune, et tout spécialement en améliorant la qualité et l'importance de la réponse primaire.



L'effet adjuvant des mycobactéries a suggéré l'emploi du BCG pour stimuler les défenses immunitaires naturelles contre le développement des processus malins, et particulièrement des hémopathies malignes.

V.1.2- Facteurs liés à l'organisme receveur

a- Caractère étranger à l'organisme



Un animal répond d'autant mieux à l'injection d'une substance provenant d'un animal d'une autre espèce que les individus sont plus éloignés dans l'échelle zoologique.



Pour un organisme donné \rightarrow **notion de tolérance immunitaire pour ses propres constituants.** Ce principe fondamental exige que les centres responsables de la réponse immunitaire reconnaissent avec précision les cellules de leur propre organisme. Seuls les constituants connus seront tolérés et ne susciteront pas de réponse immunitaire.



Il existe, cependant, des exceptions auxquelles on donne le nom d'antigènes exclus ou inaccessibles, du fait de leur exclusion totale, ou presque, de toute irrigation sanguine ou lymphatique, comme :

- la thyroglobuline qui reste normalement à l'intérieur des vésicules thyroïdiennes,
- le cristallin et le tractus uvéal,
- la myéline,
- les spermatozoïdes.

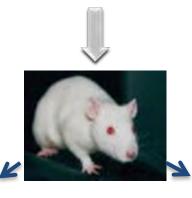
Ces éléments peuvent devenir des **auto-antigènes** s'ils sont mis accidentellement au contact de la circulation et déclencher des processus auto-immuns.

V.1.2- Facteurs liés à l'organisme receveur

b- Variations à l'intérieur d'une même espèce



Il existe des différences génétiques à l'intérieur d'une même espèce →certaines lignées sont héréditairement capables de répondre à l'injection de certains antigènes, alors que d'autres lignées ne le sont pas.



Souches mauvaises répondeuses

Souches bonnes répondeuses



Il existe également des différences considérables dans les aptitudes individuelles à l'immunisation contre un antigène particulier ou contre toute une variété d'antigènes.



L'élucidation des bases moléculaires des antigènes, a permis de faire ressortir deux notions fondamentales :

- L'interaction entre un antigène et un anticorps d'une spécificité donnée n'intéresse qu'une portion limitée de l'antigène appelée **déterminant.**
- Cette interaction se fait de façon stéréospécifique.

a- Les déterminants



Les déterminants sont de deux types :

- Les déterminants immunogéniques qui sont portés par les des peptides issus du clivage des antigènes et reconnus par les TCR des clones de lymphocytes T.
- Les déterminants antigéniques ou épitopes qui sont reconnus sur l'Ag entier par les Ig de surface des clones de lymphocytes B et par les anticorps sécrétés par les plasmocytes qui en dérivent.
- On définit donc l'épitope, comme étant la portion de la molécule d'antigène qui se lie sélectivement avec le site complémentaire sur la molécule d'anticorps appelée site anticorps ou paratope.
- Les antigènes apparaissent bien plus comme une **mosaïque d'épitopes**, chacun d'eux étant reconnu par une molécule d'anticorps.

a- Les déterminants

a.1- Taille et conformation de l'épitope

Elle a pu être précisée grâce à l'utilisation d'antigènes de structure relativement simple comme le dextrane ou des peptides synthétiques.



Cas des glucides :

- Le dextrane est un polysaccharide composé d'enchaînements linéaires et ramifiés de glucose, et dont le PM peut atteindre plusieurs millions. L'anticorps reconnait aussi bien la molécule entière qu'une petite molécule de polyoside constituée d'un enchaînement de six maillons de glucose.
- L'antigène dextrane est constitué d'une mosaïque de chaînons élémentaires de ces oligosides qui sont reconnus individuellement par autant de molécules d'anticorps.

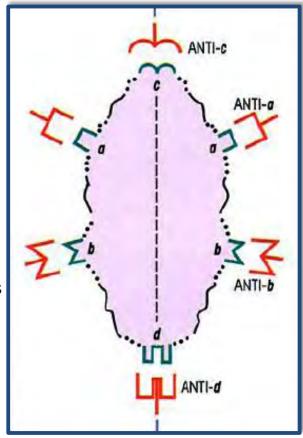
Cas des protéines :

- La taille d'un épitope dans le cas des Ag protéiques est comprise entre 4 et 6 AA.
- Les épitopes des Ag protéiques peuvent être reconnus par les anticorps :
 - ➤ Soit directement à travers leur structure primaire dans le cas d'Ag à structure linéaire (ex: fibrine de la soie) → épitopes séquentiels.
 - ➤ Soit en fonction de la structure tridimentionnelle dans le cas d'Ag globulaires (myoglobine, lysozyme) → épitopes conformationnels ou épitopes discontinus.

a- Les déterminants

a.2- Multiplicité des épitopes

- Les Ag portent généralement à leur surface plusieurs épitopes. la valence d'un antigène est le nombre maximum d'épitopes pouvant se combiner simultanément aux anticorps correspondants :
 - Avec des Ag de structure relativement simple comme certains Ag polysaccharidiques, cette multivalence peut être due à des épitopes répétitifs.
 - Les protéines globulaires sont, en règle générale, constituées d'un nombre relativement élevé d'épitopes distincts : une protéolyse enzymatique ménagée peut donner différents fragments ayant, chacun, une spécificité différente.
- Il existe des réactions croisées entre des Ag différents réagissant avec le même immun-sérum en raison de la présence de déterminants identiques ou ayant une similitude de structure telle qu'ils peuvent réagir avec le même anticorps.
- Certaines réactions croisées peuvent avoir une influence en pathologie : l'analogie entre certains Ag des fibres myocardiques et la protéine M du streptocoque A5 ou A19, expliquerait le rôle déclenchant de ce germe dans les cardites de la maladie de BOUILLAUD.



b- Stéréospécificité de la réaction antigène-anticorps



Elle a été démontrée par **LANDSTEINER** grâce à l'utilisation d'Ag artificiels : protéines porteuses (Carrier) auxquelles sont fixées, par liaison diazoïque, des radicaux aromatiques de structure connue, comme le dinitrophénol ou l'arsanylate.



L'injection d'une protéine conjuguée à un animal provoque de la part de celui-ci la synthèse d'anticorps dirigés de façon prédominante contre la petite molécule fixée à la protéine.

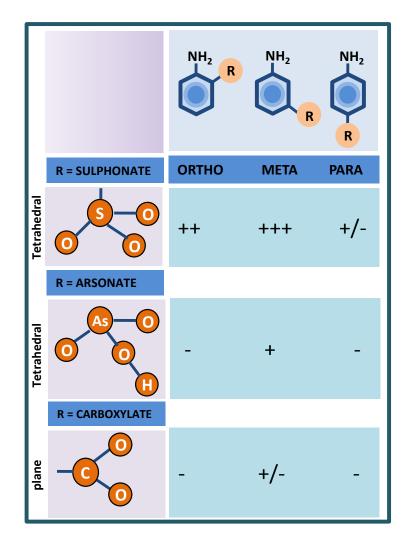


La possibilité de faire varier à volonté, par des réactions chimiques simples, la nature et la position des radicaux attachés au noyau aromatique, a permis à LANDSTEINER d'étudier systématiquement l'importance dans l'expression de la spécificité antigénique :

- de la nature du radical substituant,
- de sa position,
- de sa charge (éventuellement),
- de sa taille.

b- Stéréospécificité de la réaction antigène-anticorps

- La nature extrêmement précise de la reconnaissance d'un déterminant antigénique par un anticorps a ainsi pu être établie notamment par les deux faits suivants :
 - les anticorps sont capables de distinguer les positions de substitution en ortho, méta ou para.
 - les anticorps sont également capables de distinguer sur un noyau aromatique un radical sulfonate (SO3-) d'un radical carboyle (COO-).
- Ces deux exemples démontrent la précision de la reconnaissance exercée par le système immunitaire.



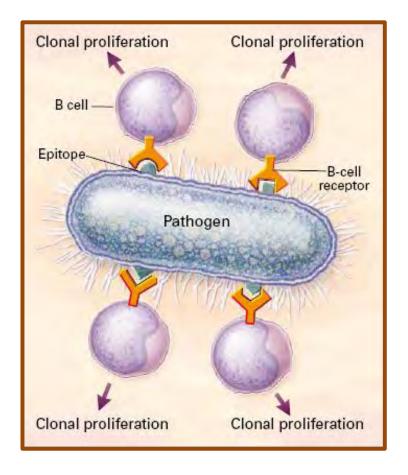
VI- RECONNAISSANCE DE L'ANTIGÈNE PAR LES LYMPHOCYTES T ET B

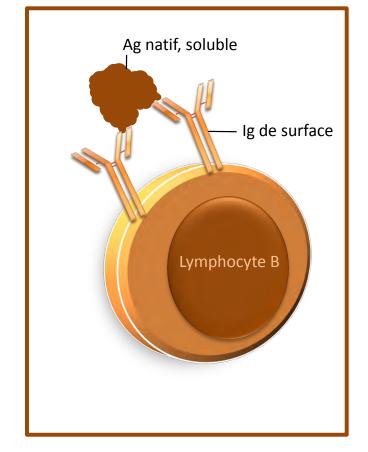
Sur: www.la-faculte.net

- La reconnaissance de l'Ag par les lymphocytes T et les lymphocytes B est fondamentalement différente.
- Des études conduites avec des Ag de petite taille ont révélé que les lymphocytes B et T reconnaissent des **déterminants différents** au sein d'une molécule antigénique.
- Par exemple lorsque des souris sont immunisées avec du glucagon (hormone humaine de 29 acides aminés), un anticorps est suscité contre des déterminants de la région amino-terminale tandis que les lymphocytes T ne répondent qu'à des déterminants de la région carboxy-terminale.

VI.1- Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes B

Les lymphocytes B reconnaissent l'Ag sous sa forme native, de ce fait, ses déterminants sont le plus souvent des sites très accessibles à la surface libre de l'immunogène.





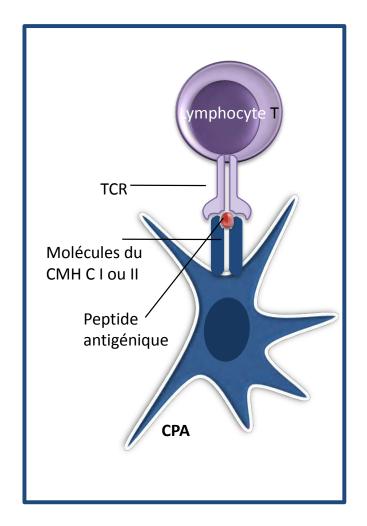
VI.2- Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T

Les déterminants reconnus par les lymphocytes T sont généralement constitués de séquences d'acides aminés internes (enfouis à l'intérieur de molécule protéique), ils deviennent accessibles au système immunitaire par apprêtement de l'Ag, processus qui fragmente une protéine en petits peptides qui se combinent aux molécules du CMH de classe I et II.

Les complexes peptide-CMH sont ensuite présentés à la surface des cellules présentatrices d'Ag.

L'activation des lymphocytes T nécessite la formation d'un complexe ternaire entre le récepteur de cellules T, une molécule du CMH et le peptide antigénique.

La reconnaissance de l'Ag par les cellules T est donc restreinte au CMH.



VII. DEVENIR DE L'ANTIGENE DANS L'ORGANISME

La répartition de l'antigène dans l'organisme dépend de nombreux facteurs tels que :

- la voie d'administration,
- l'état immunitaire de l'hôte,
- l'état particulaire ou non de l'immunogène,
- le pouvoir immunogénique de l'antigène,
- l'âge de l'hôte.

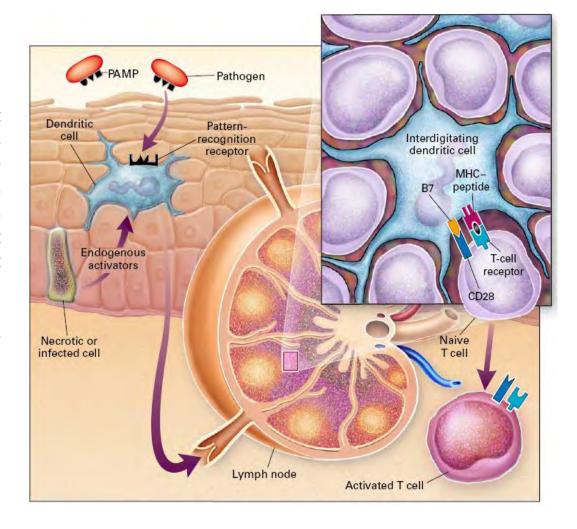
a- Après une injection intra-veineuse

- Les antigènes sont éliminés d'autant plus vite du sang que leur taille est grande, et leur pouvoir immunogénique élevé.
- Les antigènes particulaires, comme les bactéries ou les hématies xénogéniques, sont éliminés par phagocytose en quelques heures. Cette phagocytose est favorisée par la présence d'opsonines.
- Les antigènes solubles, comme les protéines sériques xénogéniques, persistent pendant plusieurs heures dans le sang. On distingue trois phases dans leur élimination :
 - ✓ une période relativement courte d'équilibrage avec les espaces extra-vasculaires,
 - √ une période de lente dégradation physiologique,
 - ✓ une période d'élimination rapide liée à l'apparition d'anticorps et à la formation d'immun-complexes phagocytables.
- NB: l'agrégation des antigènes solubles accélère beaucoup leur élimination.

 La localisation principale des antigènes particulaires ou solubles se fait dans le foie (où ils persistent durant de longues périodes), puis de façon décroissante en valeur absolue dans la rate, les poumons, les ganglions et la moelle osseuse.

b- Après une administration sous cutanée

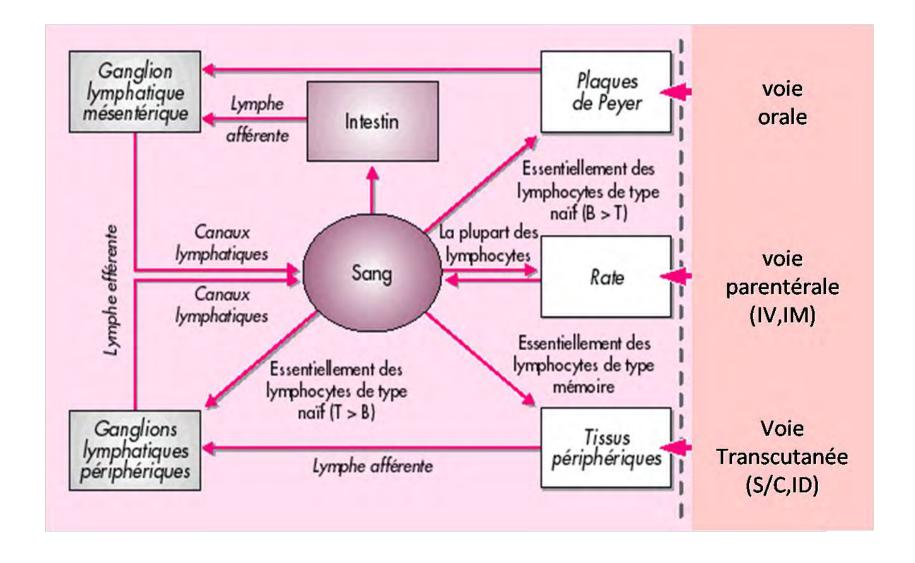
L'antigène reste localisé dans un premier temps près du site de l'injection, notamment dans les ganglions régionaux où il apparaît quelques minutes. Ces en ganglions sont le siège d'importantes altérations morphologiques. cellules Les phagocytaires incorporent rapidement l'antigène qui est d'abord retrouvé dans l'ensemble du cytoplasme, puis se regroupe, en quelques heures, dans des vacuoles.



c- Après une administration par voie orale

L'antigène administré par voie orale est en grande partie dégradé ou éliminé par le tube digestif. Seule une petite partie de la dose ingérée atteint les plaques de Peyer, puis les ganglions lymphatiques mésentériques au niveau desquels, l'Ag se trouve incorporé dans les cellules phagocytaires ou à la surface des cellules dendritiques.

NB : dans la quasi-totalité des cas l'Ag traverse la barrière intestinale au niveau de l'épithélium non villeux (surplombant les plaques de Peyer) à travers des cellules spécialisées appelées cellules M.



VII.2- Modifications histologiques des organes lymphoïdes

- La rate est le siège des principales modifications morphologiques suivant l'injection d'un antigène par voie intra-veineuse :
 - De grandes cellules au cytoplasme basophile ou pyroninophile apparaissent dès le premier jour dans la pulpe blanche, dans les zônes péri-artériolaires.
 - Ces cellules prolifèrent, et on voit apparaître des immunoblastes, des plasmoblastes, des plasmocytes et des cellules intermédiaires. Progressivement cependant, ces cellules sont remplacées par des petits lymphocytes.
 - Parallèlement, les centres germinatifs se développent dans les follicules.
- Des modifications analogues sont observées dans les ganglions régionaux après administration locale (sous cutanée ou intradermique) d'antigène.
- Les réactions secondaires, consécutives à une ré-introduction du même antigène, donnent lieu à des modifications comparables à celles décrites pour les réactions primaires, mais selon une évolution accélérée.

VII.3- Apprêtement et présentation de l'antigène

La reconnaissance d'un Ag étranger par un lymphocyte T nécessite que des peptides dérivés de l'Ag soient présentés en association avec des molécules du CMH sur la membrane d'une cellule.

La formation des complexes peptide-CMH nécessite qu'une protéine antigénique soit dégradée en peptides lors d'une séquence d'événements appelée apprêtement de l'antigène ou processing.

Les complexes peptide-CMH sont ensuite transportés vers la membrane où ils sont présentés aux lymphocytes T. Cette présentation antigénique se fait selon deux voies :

- ✓ La yoie endogène : présentation des peptides dérivés d'antigènes endogènes par les molécules du CMH classe I aux lymphocytes T cytotoxiques
- ✓ La yoie exogène : présentation des peptides dérivés d'antigènes exogènes par les molécules du CMH classe II aux lymphocytes T helpers.

3. Apprêtement et présentation de l'antigène

a- Présentation selon la voie endogène

Les antigènes endogènes (protéines tumorales, virales) sont dégradés en peptides dans le cytosol par un gros complexe enzymatique appelé protéasome.

Les peptides antigéniques qui en résultent sont transportés dans le réticulum endoplasmique (RE) où ils s'assemblent aux molécules du CMH de classe I.

Les complexes peptide-CMH classe I sont ensuite transportés du RE vers la membrane plasmique où ils seront reconnus par les lymphocytes T cytotoxiques.



Pratiquement toutes les cellules de l'organisme expriment les molécules de classe I du CMH et peuvent donc se comporter comme cellules cibles des lymphocytes T cytotoxiques en cas de transformation tumorale ou d'infection virale (expression du soi altéré).

VII.3- Apprêtement et présentation de l'antigène

a- Présentation selon la voie exogène

Les antigènes exogènes, internalisés par phagocytose (ou endocytose), sont dégradés par divers enzymes hydrolytiques au sein de compartiments endocytaires acides.

Au sein du RE, les molécules du CMH de classe II nouvellement formées s'associent avec la chaîne invariante (qui bloque la liaison des peptides endogènes).

Les complexes CMH classe II-chaines invariantes sont ensuite dirigés vers les compartiments endocytaires où ils vont rencontrer les peptides issus des Ag exogènes hydrolysés.



VII.3- Apprêtement et présentation de l'antigène

b- Présentation selon la voie exogène

Le peptide issu de la chaîne invariante est délogé de la cavité de liaison au peptide, ce qui va permettre la fixation du peptide antigénique exogène.

Les complexes peptide-CMH classe II sont ensuite transportés vers la membrane plasmique où ils seront reconnus par les lymphocytes T helper.

Les cellules qui apprêtent et présentent les peptides antigéniques associés aux molécules de classe II du CMH sont appelées cellules présentatrice d'antigène (CPA).

Trois types cellulaires sont classés comme CPA: Cellules dendritiques, Lymphocytes B, Macrophages.



Sur: www.la-faculte.net

VI. CONCLUSION

L'antigène est à la base des réponses immunitaires spécifiques. Le caractère étranger à l'organisme, la composition et la complexité chimique, le poids moléculaire, la dose antigénique ainsi que la présence ou non d'adjuvant influent sur son immunogénicité.

L'antigène se présente le plus souvent sous forme d'une mosaïque d'épitopes, structures qui se lient avec des sites complémentaires sur la molécule d'anticorps appelés paratopes, et ces liaisons spécifiques épitope-paratope représentent son antigénicité.

La reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes est fondamentalement différente selon qu'il s'agit de cellules T ou de cellules B. Alors que les lymphocytes B reconnaissent l'antigène sous sa forme native, les lymphocytes T interagissent avec un fragment peptidique issu de la protéine antigénique et complexé à une molécule du CMH.